

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-149662

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

③ 公開 昭和62年(1987)7月3日

C 07 D 213/80
A 61 K 31/44
31/455
C 07 D 213/26
213/30
213/82
237/10

AAM
ABN

7138-4C
7138-4C
7138-4C
7138-4C
7166-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全28頁)

⑬ 発明の名称 N-含有複素環化合物

⑭ 特 願 昭61-297227

⑮ 出 願 昭61(1986)12月12日

優先権主張 ⑯ 1985年12月12日 ⑰ イギリス(GB) ⑱ 8530602

⑲ 発 明 者 高 杉 寿 大阪市住之江区浜口西1-14-33
⑲ 発 明 者 久 野 敦 司 箕面市半町3丁目5
⑲ 発 明 者 酒 井 裕 義 宇治市木幡平尾28-134
⑲ 発 明 者 杉 山 良 恵 宝塚市中山桜台5-2-1
⑲ 発 明 者 高 谷 隆 男 川西市水明台1-5-87
⑳ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
㉑ 代 理 人 弁理士 青 木 高

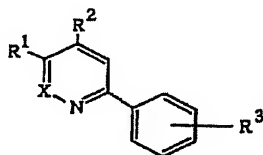
明 細 書

1. 発明の名称

N-含有複素環化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、R¹ はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換(低級)アルキルもしくは低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキルで置換されていてもよいN-含有複素環カルボニル基、または低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

R³ は、水素原子またはハロゲン原子；

R² がニトロで置換されているフェニル基で、

X が -N- または $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ を意味する、ここで

R⁴ は低級アルキル基またはハロ(低級)アルキル基であるかまたは R¹ と一緒になってオキシおよび低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよいN-含有複素環式基を形成する；または

R² が低級アルキル基で、

X が $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ を意味する、ここで R⁴ はニトロ

で置換されているフェニル基を意味する]

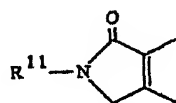
で示されるN-含有複素環化合物およびその塩。

(2) R¹ がヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロ(低級)アルキル基、複素環置換(低級)アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、複素環置換(低級)

アルキルで置換されているカルバモイル基、低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されているカルバモイル基、低級アルキルで置換されているN-含有複素環カルボニル基、または低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されているウレイド基；

R^2 がニトロで置換されているフェニル基であり、

R^4 が低級アルキル基またはハロ（低級）アルキル基かまたは R^1 と一緒になって部分式：



（式中、 R^{11} は低級アルキルアミノ（低級）アルキル基を意味する）

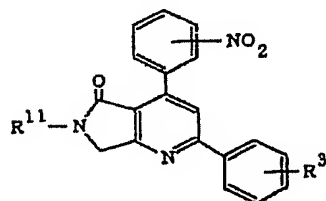
で示される複素環式基を形成するか；または

R^2 が低級アルキル基であり、

R^4 がニトロで置換されているフェニル基；

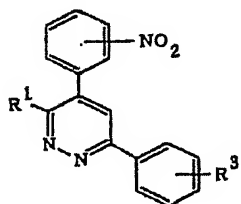
である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(4) 式



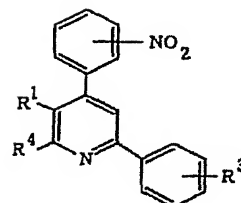
である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(5) 式

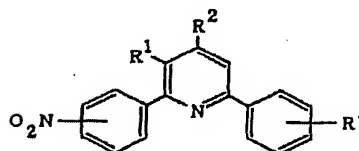


である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

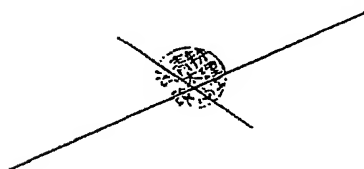
(3) 式



または

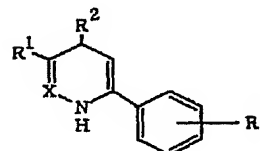


である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。



(6)

(i) 式



〔式中、 R^1 はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換（低級）アルキルもしくは低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキルで置換されていてもよいN-含有複素環カルボニル基、または低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

R^3 は、水素原子またはハロゲン原子；

R^2 がニトロで置換されているフェニル基

で、

X が $-N-$ または $-\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{\text{C}}}-$ を意味する、ここで

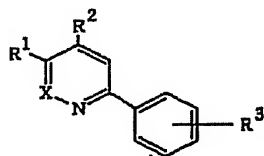
R^4 は低級アルキル基またはハロ（低級）アルキル基であるかまたは R^1 と一緒になってオキソおよび低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されているいよい N -含有複素環式基を形成する；または

R^2 が低級アルキル基で、

X が $-\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{\text{C}}}-$ を意味する、ここで R^4 はニトロ

で置換されているフェニル基を意味する]

で示される化合物またはその塩を酸化反応に付して、式



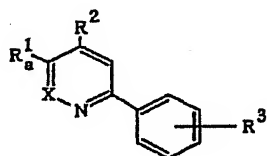
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N -含有複素環化合物またはその塩

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N -含有複素環化合物またはその塩を得るかまたは

(h) 式



[式中、 R_a^1 はエステル化されたカルボキシ、

X' は $-N-$ または $-\overset{\text{R}_b^4}{\underset{|}{\text{C}}}-$ であり、ここで R_b^4

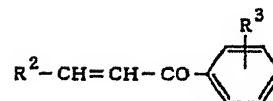
は低級アルキル基、ハロ（低級）アルキル基またはニトロで置換されているフェニル基を意味し、

R^2 および R^3 はそれぞれ前と同じ意味である]

で示される化合物またはその塩を脱エステル反

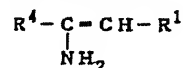
を得るか、または

(i) 式



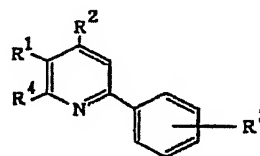
[式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物を式

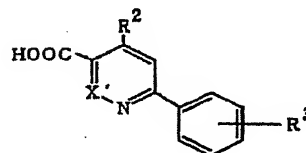


[式中、 R^1 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩と反応させて、式



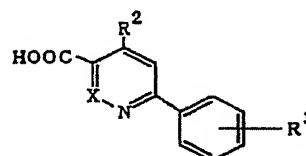
応に付して、式



[式中、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N -含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

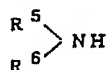
(ii) 式



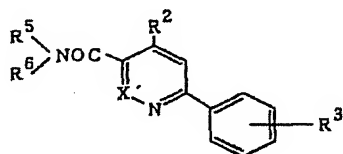
[式中、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物もしくはそのカルボキシ基に

おける反応性誘導体またはそれらの塩を式

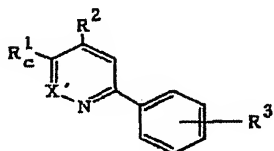


[式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子、低級アルキルアミノ（低級）アルキル基または複素環置換（低級）アルキル基であるかまたは R^5 と R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、低級アルキルで置換されていてもよい N-含有複素環式基を形成する] で示される化合物またはその塩と反応させて、式



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および X' は
それぞれ前と同じ意味]

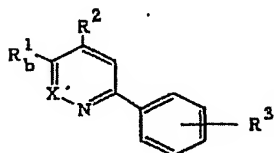
式



[式中、 R^1 は低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいウレイド基であり、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味である]

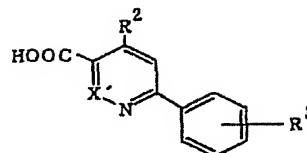
で示される N-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

(ハ) 式



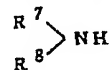
で示される N-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

(*) 式



[式中、 R^2 、 R^3 、および X' はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩をアジド化反応に付し、次いで得られた化合物を式

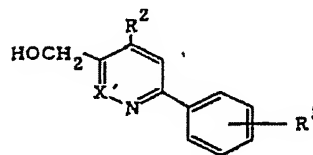


[式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ水素原子または低級アルキルアミノ（低級）アルキル基を意味する]

で示される化合物またはその塩と反応させて、

[式中、 R^1_b はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基であり、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味である]

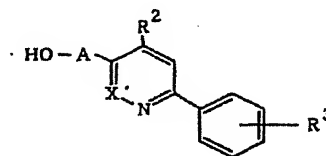
で示される化合物またはその塩を還元反応に付して、式



[式中、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

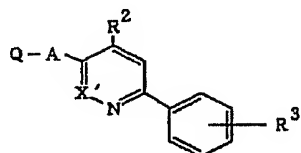
(1) 式



特開昭62-149662 (5)

[式中、Aは低級アルキレン基であり、 R^2 、 R^3 および X' はそれぞれ前と同じ意味である]

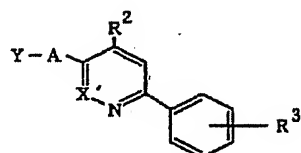
で示される化合物またはその塩をハロゲン化反応に付して、式



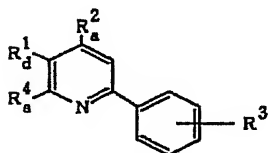
[式中、Qはハロゲン原子であり、 R^2 、 R^3 、A および X' はそれぞれ前と同じ意味である]

で示されるN-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

(f) 式



(g) 式



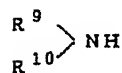
[式中、 R_d^1 はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換(低級)アルキルもしくは低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキルで置換されていてもよいN-含有複素環カルボニル基、または低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

R_a^2 はニトロで置換されているフェニル基、

R_a^4 は低級アルキル基であり、

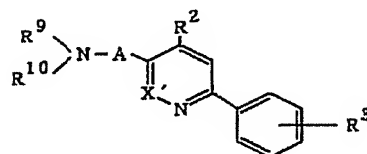
[式中、Yは脱離基であり、 R^2 、 R^3 、A および X' はそれぞれ前と同じ意味である]

で示される化合物またはその塩を式



[式中、 R^9 と R^{10} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって複素環式基を形成する]

で示される化合物またはその塩と反応させて、式

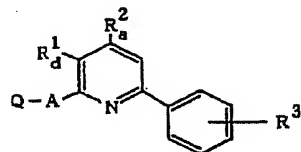


[式中、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、A および X' はそれぞれ前と同じ意味]

で示されるN-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

R^3 は前と同じ意味である]

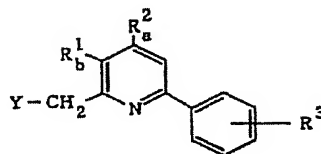
で示される化合物またはその塩をハロゲン化反応に付して、式



[式中、 R^3 、 R_d^1 、 R_a^2 、A および Q はそれぞれ前と同じ意味]

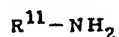
で示されるN-含有複素環化合物またはその塩を得るか、または

(s) 式



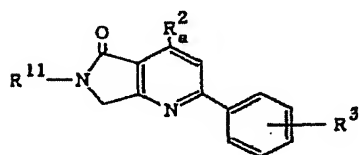
[式中、 R^3 、 R_b^1 、 R_a^2 および Y はそれぞれ前と同じ意味]

で示される化合物またはその塩を式



[式中、 R^{11} は低級アルキルアミノ (低級) アルキル基を意味する]

で示される化合物またはその塩と反応させて、式



[式中、 R^3 、 R^{11} および R_a^2 はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N-含有複素環化合物またはその塩を得ることを特徴とする式

しくは低級アルキルアミノ (低級) アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキルで置換されていてもよい N-含有複素環カルボニル基、または低級アルキルアミノ (低級) アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

R^3 は、水素原子またはハロゲン原子；

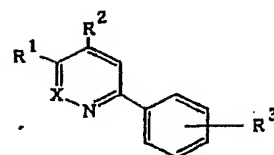
R^2 がニトロで置換されているフェニル基で、

X が $-N-$ または $-\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{C}}-$ を意味する、ここで

R^4 は低級アルキル基またはハロ (低級) アルキル基であるかまたは R^1 と一緒になってオキソおよび低級アルキルアミノ (低級) アルキルで置換されていてもよい N-含有複素環式基を形成する；または

R^2 が低級アルキル基で、

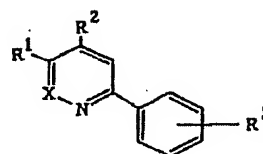
X が $-\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{C}}-$ を意味する、ここで R^4 はニトロで置換されているフェニル基を意味する]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X はそれぞれ前と同じ意味]

で示される N-含有複素環化合物またはその塩の製造法。

(7)



[式中、 R^1 はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換 (低級) アルキルも

で示される N-含有複素環化合物またはその塩を有効成分とする脳血管障害治療用医薬組成物。

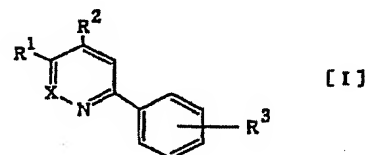
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、脳血管疾患の治療に有用な新規な N-含有複素環化合物に関するものであり、医療の分野で利用される。

[問題点を解決するための手段]

この発明の目的化合物である N-含有複素環化合物は、次の一般式 [I] で示される。

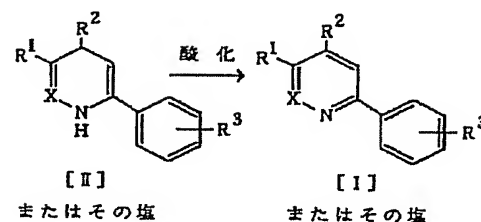


[I]

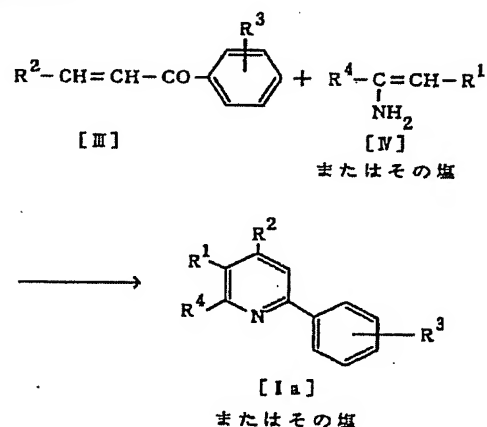
[式中、 R^1 はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換 (低級) アルキルも

の製造法によって製造することができる。

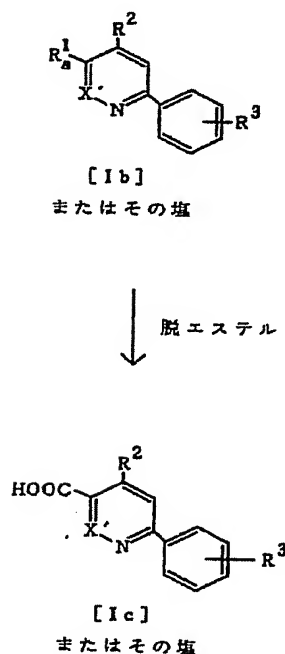
製造法 1



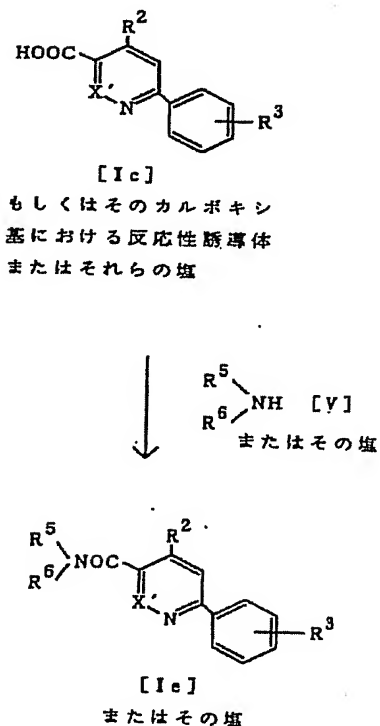
製造法 2



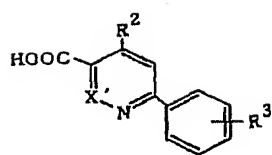
製造法 3



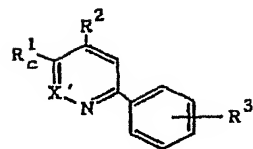
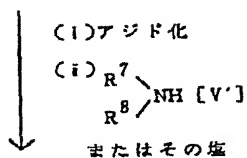
製造法 4



製造法 5

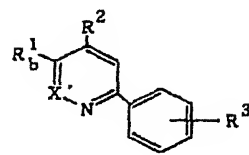


[Ic]
またはその塩

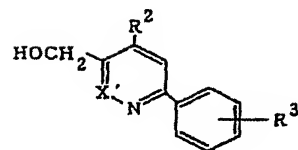
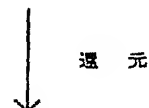


[If]
またはその塩

製造法 6

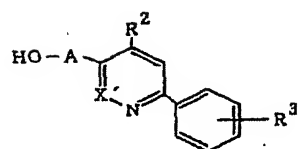


[Id]
またはその塩

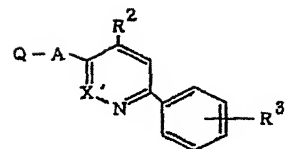
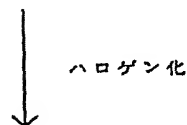


[Ig]
またはその塩

製造法 7

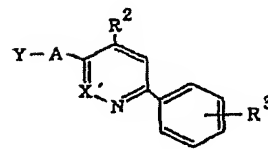


[Ih]
またはその塩

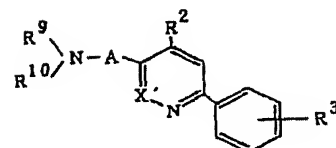
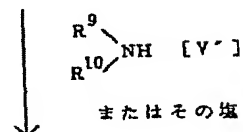


[Ii]
またはその塩

製造法 8

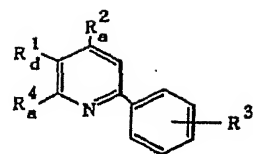


[Ii']
またはその塩



[Ij]
またはその塩

製造法 9

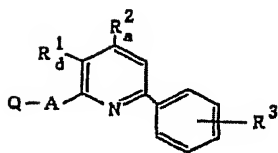


[Ik]

またはその塩



ハロゲン化



[Ii]

またはその塩

R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、低級アルキルで置換されていてもよい N-含有複素環式基を形成し、

R^7 および R^8 はそれぞれ水素原子または低級アルキルアミノ（低級）アルキル基、

R^9 と R^{10} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、複素環式基を形成し、

R^{11} は低級アルキルアミノ（低級）アルキル基、

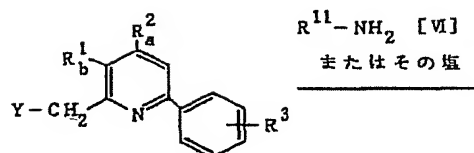
R_a^1 はエステル化されたカルボキシ基、

R_b^1 はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、

R_c^1 は低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

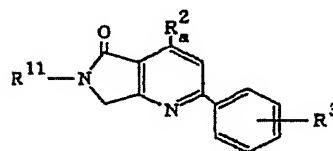
R_d^1 はヒドロキシ、ハロゲンもしくは複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、複素環置換（低級）アルキルもしくは低級アルキルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキルで置換されていてもよい N-含有複素環カルボニル基、または低級アル

製造法 10



[Ii']

またはその塩



[Im]

またはその塩

[式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子、低級アルキルアミノ（低級）アルキル基または複素環置換（低級）アルキル基であるかまたは R^5 と

キルアミノ（低級）アルキルで置換されていてもよいウレイド基、

R_a^2 はニトロで置換されているフェニル基、

R_b^2 は低級アルキル基、

A は低級アルキレン基、

Q はハロゲン原子、

X' は $=N-$ または $=C-$ であり、ここで R_b^4 は

低級アルキル基、ハロ（低級）アルキル基またはニトロで置換されているフェニル基、

Y は脱離基であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X はそれぞれ前と同じ意味である]

この明細書で述べる種々の定義の詳細およびそれらの好ましい例を以下に説明する。

この明細書で使用する「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子 1 ~ 6 個を有する基を意味するものとする。

好適な「低級アルキル基」の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

「ヒドロキシで置換されている低級アルキル基」の好ましい例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

好適な「ハロゲン原子」の例としては、ふっ素、塩素、臭素および沃素が挙げられる。

「ハロゲンで置換されている低級アルキル基」の好ましい例としては、クロロメチル、ジフルオロメチル、ブロモメチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル等が挙げられる。

好適な「複素環式基」の例としては、例えばピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニルのような飽和5～6員、N-、またはN-およびS-、またはN-およびO-含有複素環式基等が挙げられそれらは前述の低級アルキル等で置換されていてもよい。

トリチルエステル等]、アルケニルエステル[例えば、ビニルエステル、アリルエステル等]などが挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ基」の好ましい例としては、低級アルコキシカルボニル[例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等]などが挙げられる。

好適な「複素環置換(低級)アルキル基」の例としては前述の「複素環式基で置換されている低級アルキル基」等が挙げられる。

「複素環置換(低級)アルキルで置換されているカルバモイル基」の好ましい例としては、モルホリノメチルカルバモイル、モルホリノエチルカルバモイル、チオモルホリノメチルカルバモイル、チオモルホリノエチルカルバモイル、メチル置換ピペラジニルエチルカルバモイル等が挙げられる。

「複素環式基で置換されている低級アルキル基」の好ましい例としては、モルホリノメチル、モルホリノエチル、チオモルホリノメチル、チオモルホリノエチル、ピペラジニルメチル、メチル置換ピペラジニルメチル等が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ基」におけるエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル[例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等]、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル[例えば、ヨードエチルエステル、ジクロロエチルエステル、トリクロロエチルエステル、トリフルオロメチルエステル等]、ヒドロキシ(低級)アルキルエステル[例えば、ヒドロキシメチルエステル、ヒドロキシエチルエステル、ヒドロキシプロピルエステル、ヒドロキシブチルエステル等]、アル(低級)アルキルエステル[例えばベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、

好適な「低級アルキルアミノ(低級)アルキル基」の例としては、モノ(低級アルキル)アミノ(低級)アルキル[例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-メチルアミノブチル等]、ジ(低級アルキル)アミノ(低級)アルキル[例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、2-(N-メチル-N-エチルアミノ)エチル等]などが挙げられる。

「低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されているカルバモイル基」の好ましい例としては、N-(メチルアミノメチル)カルバモイル、N-(ジメチルアミノメチル)カルバモイル、N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル、N-[3-(N-メチル-N-エチルアミノ)プロピル]カルバモイル等が挙げられる。

好適な「N-含有複素環カルボニル基」の例としては、例えば1-ピロリジニルカルボニル、1

ーイミダゾリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなどの飽和5～6員、N-、またはN-およびS-、またはN-およびO-含有複素環カルボニル等である。

上述の「N-含有複素環カルボニル基」は前述の低級アルキルで置換されていてもよい。

「低級アルキルで置換されているN-含有複素環カルボニル基」の好ましい例としては、3-メチルピペリジノカルボニル、4-メチルピペリジノカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、2-エチルモルホリノカルボニル、2-イソプロピルチオモルホリン-4-イルカルボニル等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されているウレイド基」の好ましい例としては、3-(メチルアミノメチル)ウレイド、3-(ジメチルアミノメチル)ウレイド、3-(ジメチルアミノエチル)ウレイド、3-(ジエチルアミノ

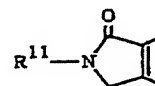
エチル)ウレイド、3-(N-メチル-N-エチルアミノプロピル)ウレイド等が挙げられる。

好適な「ハロ(低級)アルキル基」の例としては、前述の「ハロゲンで置換されている低級アルキル基」等が挙げられる。

R^1 と R^4 の結合によって形成される「N-含有複素環式基」の好適な例としては、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなどの窒素原子を1～2個含有する飽和5～6員複素単環式基等が挙げられる。

上述のN-含有複素環式基はオキソおよび前述の低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されていてもよい。

「オキソおよび低級アルキルアミノ(低級)アルキルで置換されているN-含有複素環式基」の好ましい例としては、式



[式中、 R^{11} は前と同じ意味]

で示される基等が挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」の例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

好適な「脱離基」の例としては、塩素、臭素、ふっ素、沃素のようなハロゲン原子、フェニルスルホニルオキシ、トシルオキシ、メシルオキシなどのスルホニルオキシ基等の酸残基が挙げられる。

目的化合物[I]の塩としては医薬として許容される慣用の無毒性塩であれば特に限定されないが、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロ

ヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基との塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸との塩、例えばアルギニン塩、オルニチン塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

この発明の目的化合物[I]の製造法を以下、詳細に説明する。

製造法 1

目的化合物[I]またはその塩は、化合物[II]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[II]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

この酸化反応は、N-含有複素環塩基を芳香族N-含有複素環化合物に変換するに用いられる常法、例えば二酸化マンガンを、四酢酸鉛、酢酸水銀、ハロゲン〔元素、臭素等〕、酸素、過酸化水素、過酸化ニッケル、硫黄末、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて行うことができる。

反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒の存在下に行うことができる。

反応温度は特に限定されることなく室温、加温

下ないし加熱下で行う。

製造法 2

目的化合物[Ia]またはその塩は、化合物[III]を化合物[IV]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ia]および[IV]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

この反応は、室温、加温下ないし加熱下で行われる。反応は通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族溶媒、例えばクロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール溶媒のような溶媒中で行うことができる。

所望により、例えば酢酸等の酸、例えばピリジン、ピコリン等の塩基などを用いてこの反応を促進させることができる。

製造法 3

目的化合物[Ic]またはその塩は、化合物[Ib]またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造することができる。

化合物[Ib]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩が挙げられる。

化合物[Ic]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

脱エステル反応は、いわゆるエステル結合を開裂してカルボキシ官能基に変えるために通常適用されるそれ自体慣用の方法によって行われ、例えば、アルカリ金属水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩〔水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等〕のような塩基を用いる塩基加水分解または塩酸、硫酸等の無機酸もしくは蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸もしくは酸性イオン交換樹脂を用いる酸性条件で

の加水分解で行うことができる。

この反応は、水、アセトン、メタノール、エタノール等のアルコール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物等の慣用の溶媒中で行うことができる。

反応温度は特に限定されず、室温、加温下ないし加熱下に反応を行うことができる。

製造例 4

目的化合物[Ie]またはその塩は、化合物[Ic]もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩を化合物[V]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ic]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

化合物[Ie]および[V]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩が挙げられる。

上記のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活

性化アミド、エステル等が挙げられる。その好適な例としては、酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物、各種の酸〔例えばジアルキル燐酸などの置換燐酸、硫酸、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等〕との混合酸無水物、対称酸無水物、各種のイミダゾール類との活性化アミド、例えばメチルエステル、エチルエステル等の低級アルキルエステル、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、カルボキシメチルチオエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルなどのエステル等が挙げられる。

この反応は、通常、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、ピリジン、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、その他この反応に悪影響を

及ぼさない慣用の有機溶媒中で行われる。化合物[V]が液体の場合は、これを溶媒としても用いることができる。化合物[Ic]を遊離酸または塩の形で用いる場合は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩化ホスホリル、三塩化燐、塩化チオニル、塩化オキサリル、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピル等の低級アルキルハロホルメート、N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、塩化ホスホリル等との反応によって調整したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような慣用の縮合剤を用いて反応を行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されることなく冷却下、室温ないし加熱下で行うことができる。

反応は、通常、塩基などの促進剤の存在下あるいは不存在下で行うことができる。

好適な塩基の例としては、第三級アミン〔例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等〕、アルカリ金属水酸化物〔例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等〕、アルカ

リ金属炭酸塩〔例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等〕、アルカリ金属炭酸水素塩〔例えば炭酸水素ナトリウム等〕、有機酸の塩〔例えば酢酸ナトリウム等〕などを挙げるることができる。塩基が液体の場合は、溶媒としても用いることができる。

製造法5

化合物[I f]またはその塩は、化合物[I c]またはその塩をアジド化反応に付し、次いで得られた化合物を化合物[V']またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[I f]および[V']の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩が挙げられる。

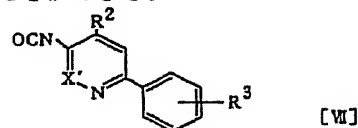
(i)第1工程

この工程の反応は、化合物[I c]またはその塩をナトリウムアジド、ジフェニルホスホリルアジド等のアジド化合物と加温下ないし加熱下で反応させることにより行うことができる。

この反応は、ベンゼン、トルエン、アセトン、

ジオキサン、ジエチルエーテル、その他この反応に悪影響を及ぼさない溶媒の存在下で行うことができる。所望により、製造法4で例示した塩基を用いてこの反応を促進させることができる。

この第1工程の反応生成物は、下記の式[VII]で表わされるイソシアネートであり、分離および/または精製をするかまたはせずに次の第2工程に用いることができる。



[式中、

R²、R³ および X' はそれぞれ前と同じ意味]

(ii)第2工程

第1工程で得られたイソシアネート化合物[VII]またはその塩を化合物[V']またはその塩と反応させて化合物[I f]またはその塩を得る。

イソシアネート化合物[VII]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩が挙げられる。

反応温度、溶媒および促進剤に関しては、製造法 4に記載したのと同様にして反応を行うことができる。

製造法 6

化合物[I g]またはその塩は、化合物[I d]またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

化合物[I d]および[I g]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

この反応は、例えば、還元剤を用いる化学還元によりそれ自体慣用の方法によって行うことができる。

この化学還元を用いる還元剤の好適な例としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

反応は、通常、水、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、その他この

ホスフィンジクロリド、トリフェニルホスフィンジブromid等]などの慣用のものが挙げられる。

この反応は、通常、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中で行うことができる。ハロゲン化剤が液体の場合は、溶媒としても用いることができる。

反応温度は特に限定されることなく冷却下ないし加熱下で行うことができる。

製造法 8

目的化合物[I j]またはその塩は化合物[I i']またはその塩を化合物[V']またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[I i'], [I j]および[V']の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩を挙げることができる。

この反応は、通常、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、ジ

反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されることなく冷却下、室温ないし加温下で行うことが好ましい。

製造法 7

目的化合物[I i]またはその塩は、化合物[I h]またはその塩をハロゲン化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[I h]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

化合物[I i]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩が挙げられる。

この工程で用いられるハロゲン化剤の好適な例としては、オキシハロゲン化剤[オキシ臭化剤、オキシ塩化剤等]、五ハロゲン化剤[五臭化剤、五塩化剤、五ふっ化剤等]、三ハロゲン化剤[三臭化剤、三塩化剤、三ふっ化剤等]、ハロゲン化チオニル[塩化チオニル、臭化チオニル等]、トリフェニルホスフィンジハライド[トリフェニル

オキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはこれらの混合物中で行うことができる。

反応温度は特に限定されることはなく室温、加温下ないし加熱下で行うことができる。

この反応は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素塩等のような無機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の第三級アミン類のような有機塩基の存在下に反応を行うこともできる。

この反応はまた、沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物の存在下に行うこともできる。



製造法 9

目的化合物[I l]またはその塩は、化合物[I k]またはその塩をハロゲン化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[I k]および[I l]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同じ塩類を挙げるができる。

このハロゲン化反応は、例えば塩素、臭素等のハロゲン、例えばN-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等のN-ハロスクシンイミド、ω-トリプロモアセトフェノン、トリクロロメタンクロリド、トリクロロメタンスルホニルブロミド、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等のハロゲン化剤の存在下で行うことができる。ハロゲン化剤としてN-ハロスクシンイミドを用いる場合は、反応を過酸化ベンゾイルの存在下で行うことが好ましい。

この反応は、通常、テトラクロロメタン、ベンゼン、酢酸、テトラヒドロフラン等の慣用の溶媒中で行う。

反応温度は特に限定されなく、通常、冷却下ないし加熱下で行う。

製造法 10

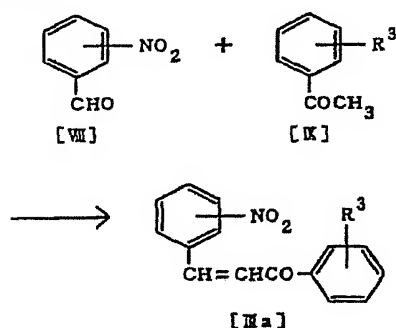
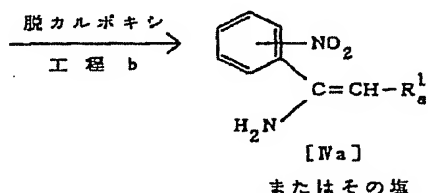
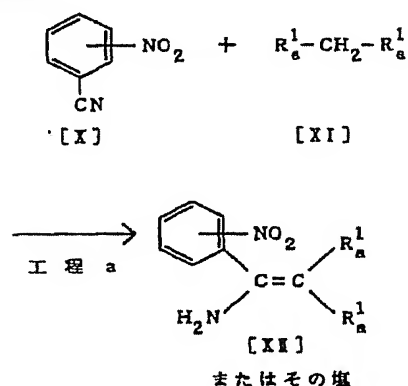
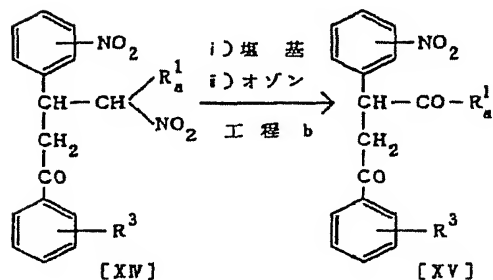
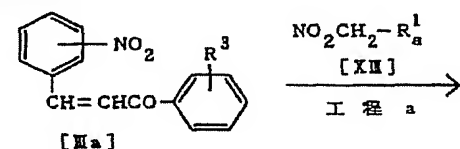
目的化合物[I m]またはその塩は、化合物[I l']またはその塩を化合物[VI]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[I l']の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同じ塩類を挙げるができる。

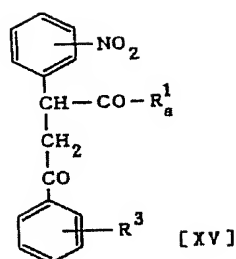
化合物[I m]および[VI]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示した酸付加塩を挙げるができる。

この反応は製造法 8 と実質的に同じ方法で行うことができ、従ってこの反応の様式および条件については製造法 8 を参照すればよい。

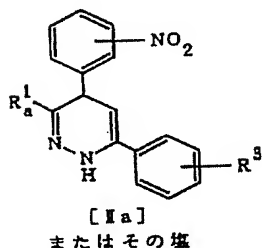
上記の製造法における出発化合物のうち、あるものは新規な化合物であり、これらは下記の反応式で示される製造法により製造することができる。

製造法 A製造法 B製造法 C

製造法 D



↓
ヒドラジン
またはその塩



製造法 A

化合物[IIa]は、化合物[IV]を化合物[X]と反応させることにより製造することができる。

この反応は、前記(製造法2)化合物[Ia]のうちの一部の化合物の合成と同様な方法で行うことができる。したがって化合物[IV]またはその塩と、化合物[IV]および化合物[X]とを一つの反応系で反応させることにより、化合物[Ia]の一部のもの、またはその塩を同時に製造することができる。

製造法 B

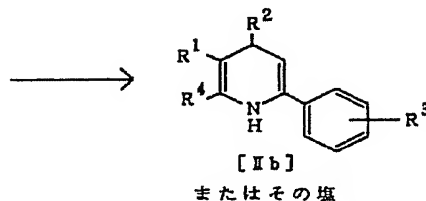
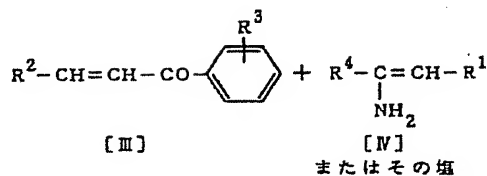
工程 a

化合物[XII]またはその塩は、化合物[X]を化合物[XI]と反応させることにより製造することができる。

化合物[XII]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩を挙げることができる。

この反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレ

製造法 E



[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^a はそれぞれ前と同じ意味]

次に出発化合物の製造法について詳細に説明する。



ン、N,N-ジメチルホルムアミド、その他この反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒中で行うことができる。

さらに、この反応は、アルカリ金属(ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、これらの水素化物または水酸化物、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等)、トリアルキルアミン(トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のような塩基またはハロゲン化アルミニウム(塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等)、三ハロゲン化ほう素(三塩化ほう素、三ふっ化ほう素等)、ハロゲン化亜鉛(塩化亜鉛等)、ハロゲン化第二錫(塩化第二錫等)、ハロゲン化チタン(四塩化チタン等)等のルイス酸類、ハロゲン化水素(ふっ化水素等)等

のプロトン酸、硫酸、ポリリン酸等のような酸の存在下で行うことができる。

反応温度は特に限定されることなく、通常、冷却下ないし加熱下で行なわれる。

工程 b

化合物[IV a]またはその塩は、化合物[X II]またはその塩を脱カルボキシ反応に付すことにより製造することができる。

化合物[IV a]の好適な塩類の例としては、化合物[X II]について例示したものと同一塩類が挙げられる。

この反応は、通常、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはこれらの混合物中で行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、加熱下で行われる。

すことができる。

工程 b

化合物[X V]は、化合物[X IV]を塩基で処理(工程 b-i)したのち、オゾンと反応(工程 b-i)させることにより製造することができる。(工程 b-i)

好適な塩基の例としては、アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)、ブチルリチウム、アンモニア等が挙げられる。

化合物[X IV]と塩基の反応は、通常、製造法 2に例示した慣用の溶媒の存在下で冷却下ないし加熱下で行うことができる。

この工程(工程 b-i)の反応生成物は、下記の式[X VI]で示されるニトロネート塩であり、分離および/または精製をするかまたはせずに次の工程(工程 b-i)に付される。

この反応は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素塩等のような無機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の第三級アミン類のような有機塩基の存在下に行うこともできる。

製造法 C

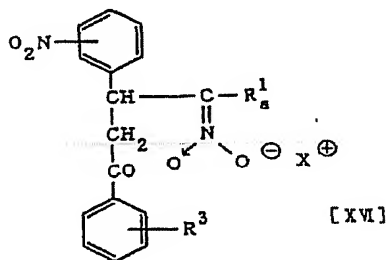
工程 a

化合物[X IV]は、化合物[III a]を化合物[X III]と反応させることにより製造することができる。

この反応は、通常、製造法 2に例示した慣用の溶媒中に塩基を存在させて室温、加温下ないし加熱下で行うことができる。

好適な塩基の例としては、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機アミンが挙げられる。

第 I 工程の反応生成物[X IV]は、分離および/または精製をするかまたはせずに次の工程 bに付



[式中、

R^3 および R^1 はそれぞれ前と同じ意味、 X^+ はアルカリ金属イオンまたはアンモニウムイオンを意味する。]

(工程 b-i)

上記の工程(工程 b-i)で得られた生成物を上記の工程(工程 b-i)で述べた慣用の溶媒を用いてオゾンと反応させることにより化合物[X V]が得られる。

この反応は、通常、化合物[X VI]を含む反応混

合物に -70°C 以下でオゾンガスを導入することにより行われる。

製造法 D

化合物[Ⅱa]またはその塩は、化合物[Ⅴ]をヒドラジンまたはその塩と反応させることにより製造することができる。

「ヒドラジンまたはその塩」の好適な例としては、無水ヒドラジン、ヒドラジン水加物、ヒドラジン二塩酸塩、ヒドラジン硫酸塩、ヒドラジン酒石酸塩等が挙げられる。

この反応は、製造法 2と実質的に同じ方法で行うことができ、従ってこの反応の様式および条件については製造法 2を参照すればよい。

製造法 E

化合物[Ⅱb]またはその塩は、化合物[Ⅲ]を化合物[Ⅳ]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法 2と実質的に同じ方法で行うことができ、従ってこの反応の様式および条件については製造法 2を参照すればよい。

状のための通常の無毒性の、医薬として許容される担体と混合すればよい。使用される担体は、水、ぶどう糖、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、スターチ・ペースト、マグネシウムトリシリケート、タルク、コーンスターチ、ケラチン、コロイドシリカ、ポテト・スターチ、尿素およびその他の固体状、半固体状または液体の製剤の製造に適した担体を使用でき、さらに助剤、安定剤、濃厚化剤および着色剤ならびに芳香剤を添加してもよい。医薬組成物はまた、所望の剤形中における活性成分の安定化のために保存剤や静菌剤を含むことができる。医薬組成物中の目的活性化合物の量は疾患の経過ないし状態に対し所望の治療効果を生じるに足りる量である。

この発明の目的化合物[Ⅰ]の投与量または治療有効量は、治療すべき各個々の患者の年齢および症状によって変化するが、一般的には有効成分約 $0.1\sim 100\text{mg/kg}$ 更に好ましくは $1\sim 50\text{mg/kg}$ が1日当りの投与量として疾患の治療のために投与される。

上記の製造法中の反応条件は、反応原料、溶媒および/またはその他の物質の種類により変化する。

上記の製造法により得られる化合物は、常法、例えば適切な溶媒を用いての抽出、カラムクロマトグラフィー、再析出、再結晶等の方法により反応混合物から分離し、精製することができる。

目的化合物[Ⅰ]および出発化合物のそれぞれは不斉炭素原子および/または炭素炭素二重結合にもとづく一つ以上の立体異性体(Z-異性体、E-異性体)を含むことがあるが、それらのすべての異性体およびそれらの混合物はこの発明の範囲に含まれる。

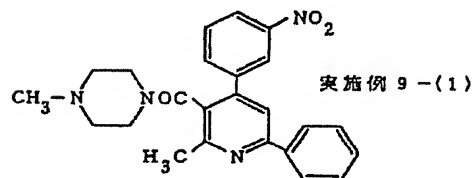
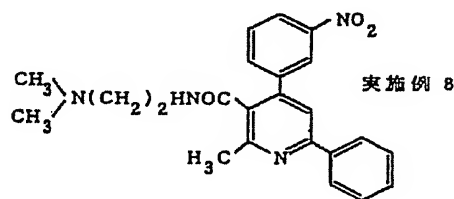
この発明の目的化合物[Ⅰ]およびその塩は、外用、経口または非経口に適した有機もしくは無機担体もしくは賦形剤と混合して固体状、半固体状または液状の慣用の医薬製剤の形で使用することができる。有効成分は、例えば錠剤、ペレット、カプセル、パッチ、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適したその他のあらゆる形

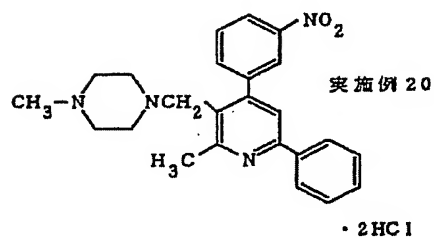
この発明の医薬組成物は、有効成分として経口および非経口単位投与量に対し約 0.01mg ないし約 500mg の化合物[Ⅰ]またはその塩を含む。

[発明の効果]

目的化合物[Ⅰ]の有用性を示すために、その薬理試験結果を以下に説明する。

試験化合物





試験 1. ラットの脳ミトコンドリアにおける脂質
過酸化産物生成に対する効果

方法

ウィスター系雄ラットの脳ミトコンドリアを、
アスコルビン酸100 μ M、FeSO₄ 20 μ Mおよび試

試験 2. 無酸素処置（窒素ガス100%）に付した
マウスの生存時間に対する効果

方法

生後同週齢のICR系雄マウス1対を、窒素ガス
を循環させた密閉ガラス室中に保持し、生存時間
を測定した。実験の30分前に、1匹のマウスを試
験化合物の腹腔内投与により予め処置し、別の1
匹には溶媒のみを予め投与した。

試験結果

試 験 化 合 物	n	生 存 時 間 (秒)			
		対 照	10 mg/kg	対 照	32 mg/kg
実施例 8	20	31.5 ±1.1	34.3 ±1.0	31.0 ±1.3	36.0 ** ±1.1
実施例 13-(2)	5	26.6 ±0.7	30.2 ±2.2	27.0 ±1.3	37.4 ** ±2.2
実施例 20	5	27.2 ±1.1	28.4 ±1.7	28.4 ±1.0	37.4 ** ±2.0

n: 試験群数

** : p < 0.01 (対照と比較)

験薬物と、37°Cで1時間インキュベートした。イ
ンキュベート混合物中に生成したマロンジアルデ
ヒドを、島田等 [ビオヘミカ・ビオフィジカ・ア
クタ (Biochem. Biophys. Acta) 第489巻、163
~172頁、1977年] によるチオバルビツル酸法に
よって測定した。

試験結果

試 験 化 合 物	10 ⁻⁴ g / ml に おける阻止%	10 ⁻⁵ g / ml に おける阻止%
実施例 8	75.3 **	40.1
実施例 8-(1)	—	71.3 **

** : p < 0.01 (対照と比較)

上記試験結果から明らかなように、この発明の
化合物は、ラットの脳ミトコンドリアにおけるマ
ロンジアルデヒドの生成を10⁻⁵ g / ml という低濃
度で阻止することができる。

マウスを試験化合物で処置した結果、無酸素状
態に付した動物の生存時間を増加することができる。

以上の試験結果から明らかなようにこの発明の
N-含有複素環化合物 [I] およびそれらの塩は、
脳卒中例えば脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作
等のような脳血管疾患の治療に有用である。

〔実施例〕

以下、製造例および実施例により、この発明をより詳細に説明する。

製造例 1

3-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-2-プロペン-1-オン(0.5g)、ニトロ酢酸エチル(0.29g)、ピペリジン(3滴)、ジオキサン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を2時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(50ml)カラムクロマトグラフィーに付しベンゼンで溶出する。目的物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧留去して2-ニトロ-3-(3-ニトロフェニル)-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸エチル(0.15g)を得る。

融点: 78-82°C (エタノールから再結晶)

IR (スプレッド): 1750, 1683, 1565, 1538 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.12および1.26 (total 3H, each t, J=7Hz), 3.5-4.8 (2H, m), 4.12および4.27 (total 2H, each q, J=7Hz), 4.4-

融点: 70-71°C

IR (スプレッド): 1733, 1685, 1535 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.37 (3H, t, J=7Hz), 3.2-4.1 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 5.1-5.4 (1H, m), 7.3-8.3 (9H, m)

Mass: 356 (M^+)

製造例 3

マロン酸ジメチル(100g)および3-ニトロベンズニトリル(112g)の1,2-ジクロロエタン(500ml)中混合物に塩化第二錫(177g)を一度に加え1時間攪拌しながら還流する。白色沈殿物を濾取し、アセトン(2l)および水(2l)の混合溶媒に溶解させ、20%水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。生成する沈殿物を濾去し、濾液を塩化メチレン(2l)で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルおよび塩化メチレンの混合溶媒より再結晶して(α -アミノ-3-ニトロベンジリデン)マロン酸ジメチル(139.5g)を得る。

4.8 (1H, m), 5.57および5.66 (total 1H, each d, J=6Hz), 7.25-8.3 (9H, m)

製造例 2

2-ニトロ-3-(3-ニトロフェニル)-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸エチル(2g)をメタノール(30ml)および塩化メチレン(30ml)の混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド(0.28g)を加え-20°Cで10分間攪拌してニトロネート塩を得る。反応混合物を-60°Cに冷却し、反応混合物が淡青色になるまでオゾン-酸素気流を吹きこむ。30分後、過剰のオゾンを除くために窒素ガスを吹きこみ、-60°Cで硫化メチル(1ml)で処理して、ゆっくりと室温まで戻す。反応混合物を塩化メチレン(50ml)および水(50ml)の混合物に攪拌しながら注ぐ。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を減圧留去する。残渣をエタノールから再結晶させて2,5-ジオキソ-3-(3-ニトロフェニル)-5-フェニルペンタン酸エチル(1.57g)を得る。

融点: 113-115°C

IR (スプレッド): 3350, 3175, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.6-7.8 (2H, m), 8.2-8.4 (2H, m)

Mass: 280 (M^+)

製造例 4

(α -アミノ-3-ニトロベンジリデン)マロン酸ジメチル(120g)、水酸化カリウム(2.36g)、メタノール(1.2l)および水(120ml)の混合物を8時間還流する。反応混合物を200mlにまで濃縮する。生成した結晶を濾取して、メタノールから再結晶させて、3-アミノ-3-(3-ニトロフェニル)アクリル酸メチル(50.2g)を得る。

融点: 97-99°C

IR (スプレッド): 3500, 3325, 1680, 1660, 1615 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.74 (3H, s), 5.02 (1H, s), 6.1-6.9 (2H, br), 7.5-8.5 (4H, m)

Mass: 222 (M^+)

元素分析 : $C_{10}H_{10}N_2O_4$ として

計算値 : C 54.05, H 4.54, N 12.61

実測値 : C 54.16, H 4.27, N 12.61

製造例 5

3-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-2-ブテン-1-オン(2g)、3-アミノクロトン酸エチル(1.2g)およびn-ブタノール(20ml)の混合物を6時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(150ml)カラムクロマトグラフィーに付しベンゼンおよび酢酸エチル(30:1)の混合溶媒で溶出する。目的物を含む画分を合わせ溶媒を減圧留去して1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.6g)を得る。

融点 : 141-142°C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)

IR (スズ-ル) : 3375, 1675, 1638 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.15 (3H, t, J=8Hz), 2.43

(3H, s), 4.05 (2H, q, J=8Hz), 4.83 (1H, d,

ddd, J=9Hz, 2Hz, 2Hz), 8.15 (1H, dd,

J=2Hz, 2Hz)

Mass : 398, 400 (M^+)

元素分析 : $C_{21}H_{19}ClN_2O_4$ として

計算値 : C 63.24, H 4.80, N 7.02, Cl 8.89

実測値 : C 63.47, H 4.77, N 7.09, Cl 9.21

(2) 1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル

融点 : 109-110°C

IR (スズ-ル) : 3330, 1640, 1608, 1515,

1350 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.13 (3H, t, J=7Hz), 2.41

(3H, s), 4.0 (2H, q, J=7Hz), 4.78 (1H, d,

J=6Hz), 5.07 (1H, d, J=6Hz), 7.33 (5H, s),

7.42 and 8.1 (total 4H, ABq, J=9Hz)

Mass : 364 (M^+)

製造例 7

2,5-ジオキソ-3-(3-ニトロフェニル)-5-フェニルペンタン酸エチル(1.5g)

J=5.5Hz), 5.12 および 5.15 (total 1H,

each d, J=5.5Hz), 5.80 (1H, br), 7.2-8.2

(9H, m)

Mass : 364 (M^+)

元素分析 : $C_{21}H_{20}N_2O_4$ として

計算値 : C 69.22, H 5.53, N 7.69

実測値 : C 69.19, H 5.44, N 7.59

製造例 6

製造例 5 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 6-(4-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸エチル

融点 : 130-131°C

IR (スズ-ル) : 3350, 1665, 1635 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.13 (3H, t, J=7Hz), 2.42

(3H, s), 4.02 (2H, q, J=7Hz), 4.80 (1H,

d, J=5.5Hz), 5.10 および 5.12 (total 1H,

each d, J=5.5Hz), 5.80 (1H, br), 7.30

(4H, s), 7.40 (1H, dd, J=9Hz, 9Hz), 7.63

(1H, ddd, J=9Hz, 2Hz, 2Hz), 8.00 (1H,

およびヒドラジン-水化物(0.24g)のエタノール(30ml)中混合物を5.5時間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル(100ml)カラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンおよび酢酸エチル(50:1)の混合溶媒で溶出する。目的物を含む画分を合わせ溶媒を留去して1,4-ジヒドロ-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.52g)を得る。

融点 : 133-134°C

IR (スズ-ル) : 3300, 1710, 1535 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 4.25

(2H, q, J=7Hz), 4.95 (1H, d, J=6Hz), 5.19 お

よび 5.21 (total 1H, each d, J=6Hz), 7.3-

7.85 (7H, m), 7.95-8.25 (3H, m)

Mass : 351 (M^+)

実施例 1

3-アミノ-3-(3-ニトロフェニル)アクリル酸メチル(45g)および1-フェニル-2-ブテン-1-オン(44g)のn-ブタノール

(450ml) 中混合物を4時間還流する。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル(500g)カラムクロマトグラフィに付しベンゼンで溶出する。目的物を含む画分を合せ、減圧濃縮して4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸メチル(4.10g)を得る。

融点: 105-106°C (エタノールから再結晶)

IR (スプレッド): 1685 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.52 (3H, s), 3.76 (3H, s), 7.4-7.75 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.9-8.4 (4H, m), 8.55-8.65 (1H, m)

Mass: 348 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値: C 68.96, H 4.63, N 8.04

実測値: C 69.15, H 4.42, N 8.01

実施例2

1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.5g)のクロロホルム(5

-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル

融点: 120-122°C

IR (スプレッド): 1722, 1583, 1550, 1522, 1352 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.06 (3H, t, J=7Hz), 2.73 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 7.35-7.73 (6H, m), 7.95-8.4 (4H, m)

Mass: 362 (M^+)

(2) 6-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸エチル

融点: 128-130°C

IR (スプレッド): 1725, 1590, 1540, 1358 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.73 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 7.43 and 7.97 (total 4H, ABq, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.55-7.85 (2H, m), 8.15-8.40 (2H, m)

Mass: 396, 398 (M^+)

ml) 溶液に活性二酸化マンガン(2g)を加え、激しく攪拌しながら1時間還流する。室温まで冷却し、二酸化マンガンを濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶させ、得られた結晶をエタノールで洗浄、減圧乾燥させて、2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.25g)を得る。

融点: 110-112°C

IR (スプレッド): 1720, 1595, 1360 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.73 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 7.2-8.3 (10H, m)

Mass: 362 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値: C 69.60, H 5.00, N 7.73

実測値: C 69.90, H 4.97, N 7.48

実施例3

実施例2と同様にして、以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル-4-(4-ニトロフェニル)

実施例4

1,4-ジヒドロ-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.4g)のクロロホルム(6ml)溶液に活性二酸化マンガン(2g)を加え、激しく攪拌しながら、30分間還流する。室温まで冷却し二酸化マンガンを濾去し濾液を減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルから再結晶させて4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(0.2g)を得る。

融点: 121-122°C

IR (スプレッド): 1738, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.30 (3H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, q, J=7Hz), 7.4-7.8 (5H, m), 7.88 (1H, s), 8.0-8.4 (4H, m)

実施例5

2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(4.6g)、水酸化カリウム(1.07g)水溶液(200ml)およびエタノール(92ml)の混合物を

6 時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (150ml) で 2 回洗浄する。分取した水層を 10% 塩酸で pH3.0 に調整する。酢酸 (40ml) を加え、氷冷下で 30 分間攪拌する。生成した沈殿物を濾取し、水洗し、乾燥させて 2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸 (1.98g) を得る。

融点 : 274-276°C (分解)

IR (スズ-ル) : 1710, 1600 cm^{-1}

NMR (CF_3COOD , δ) : 3.20 (3H, s), 7.5-8.1

(8H, m), 8.23 (1H, s), 8.3-8.6 (2H, m)

Mass : 334 (H^+)

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C 67.35, H 4.31, N 8.27

実測値 : C 67.59, H 4.20, N 8.13

実施例 6

実施例 5 と同様にして、2-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸を得る。

融点 : 260-263°C

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.50 (3H, s), 7.4-7.6

(3H, m), 7.7-8.6 (7H, m)

Mass : 334 (H^+)

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 : C 68.25, H 4.22, N 8.38

実測値 : C 67.92, H 3.97, N 8.24

実施例 8

2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸 (1.98g)、塩化メチレン (20ml) および N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物に、塩化チオニル (0.47ml) の塩化メチレン (2ml) 溶液を 7°C で加える。同条件で 2.5 時間攪拌した後、2-ジメチルアミノエチルアミン (1.3g) の塩化メチレン (20ml) 溶液を加え同温度で更に 2 時間攪拌する。水 (150ml) および塩化メチレン (150ml) を加え、混合物を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.0 に調整する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去する。残渣をアルミナ

IR (スズ-ル) : 1710, 1595, 1545, 1515,

1345 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.65 (3H, s), 7.3-7.9

(6H, m), 8.05-8.5 (4H, m)

Mass : 334 (H^+)

実施例 7

4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸メチル (4.08g)、水酸化ナトリウム (0.94g) 水溶液 (10ml)、ジオキサン (20ml) およびメタノール (80ml) の混合物を 14 時間還流する。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (150ml) およびクロロホルム (100ml) の混合物に注ぐ。分取した水層を 10% 塩酸で pH2.9 に調整し、酢酸 (15ml) を加え氷冷下 30 分間攪拌する。生成する沈殿物を濾取し、水洗し、減圧乾燥させて 4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸 (2.80g) を得る。

融点 : 191-192°C

IR (スズ-ル) : 1690, 1530 cm^{-1}

(70g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。目的物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧留去する。残渣をジエチルエーテルから再結晶して 3-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルビリジン (0.88g) を得る。

融点 : 143-145°C

IR (スズ-ル) : 3275, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.01 (6H, s), 2.17 (2H, t,

J=6Hz), 2.73 (3H, s), 3.27 (2H, td, J=6Hz,

6Hz), 6.27 (1H, br), 7.3-8.4 (10H, m)

Mass : 404 (H^+)

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 : C 68.30, H 5.98, N 13.85

実測値 : C 68.26, H 5.86, N 14.10

実施例 9

実施例 8 と同様にして、以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-4-(3-ニトロフェ

ニル) - 6 - フェニルピリジン

融点 : 169-172°C

IR (ヌジ-ル) : 1628, 1535, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.6-2.4 (4H, m), 2.17

(3H, s), 2.67 (3H, s), 2.8-3.2 (2H, m),

3.4-3.8 (2H, m), 7.2-8.5 (10H, m)

Mass : 416 (M^+)

(2) 3 - (2 - モルホリノエチルカルバモイル) - 2 - メチル - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 6 - フェニルピリジン

融点 : 137-139°C

IR (ヌジ-ル) : 3180, 1620, 1560, 1520,

1355 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.15-2.4 (6H, m), 2.74

(3H, s), 3.2-3.7 (6H, m), 6.16 (1H, br),

7.4-7.75 (5H, m), 7.8-8.1 (3H, m), 8.15-

8.43 (2H, m)

Mass : 446 (M^+)

(3) 2 - メチル - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 6 - フェニル - 3 - [2 - (4 - テオモルホリ

8.0-8.2 (2H, m), 8.51 (1H, br)

実施例10

4 - メチル - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 6 - フェニル - 3 - ピリジンカルボン酸 (1.4 g)、塩化メチレン (14ml) および N, N - ジメチルホルムアミド (2.8ml) の混合物に塩化テオニル (0.33ml) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を 7°C で加える。同温で 2 時間攪拌後、1 - メチルピペラジン (1.05 g) の塩化メチレン (7 ml) 溶液を加え、同温で 2 時間攪拌する。水 (100ml) および塩化メチレン (50ml) を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8.5 に調整する。有機層を分離し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し残渣をエタノールおよびジエチルエーテルから再結晶させて 4 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 6 - フェニルピリジン (0.97 g) を得る。

融点 : 127-129°C

IR (ヌジ-ル) : 1625, 1520 cm^{-1}

ニル) エチルカルバモイル] ピリジンおよびそのフマル酸塩

以下の物性値はフマル酸塩のものである。

融点 : 182-184°C (分解)

IR (ヌジ-ル) : 3300, 1665, 1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.19 (2H, t, J=6Hz), 2.50

(8H, s), 2.56 (3H, s), 3.15 (2H, td, J=6Hz,

6Hz), 6.57 (2H, s), 7.0-8.5 (13H, m)

Mass : 462 (M^+)

(4) 3 - (2 - ジメチルアミノエチルカルバモイル) - 2 - メチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 6 - フェニルピリジンおよびそのフマル酸塩

以下の物性値はフマル酸塩のものである。

融点 : 185-187°C

IR (ヌジ-ル) : 3450, 1710, 1660, 1350 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.23 (6H, s), 2.3-2.5

(2H, m), 2.61 (3H, s), 3.25 (2H, q, like,

J=6Hz), 6.56 (2H, s), 7.3-7.9 (4H, m),

7.79 and 8.32 (total 4H, ABq, J=8Hz),

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.5-3.8 (8H, m), 2.15

(3H, s), 2.45 (3H, s), 7.35-7.7 (4H, m),

7.67 (1H, s), 7.9-8.35 (4H, m), 8.65-

8.80 (1H, m)

Mass : 416 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 : C 69.21, H 5.81, N 13.45

実測値 : C 69.42, H 5.38, N 13.41

実施例11

実施例10と同様にして 4 - メチル - 3 - (2 - モルホリノエチルカルバモイル) - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 6 - フェニルピリジンを得る。

融点 : 147-148°C

IR (ヌジ-ル) : 3280, 1625, 1525 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.4 (6H, m), 2.51 (3H,

s), 3.2-3.7 (6H, m), 6.20 (1H, br), 7.35-

7.70 (5H, m), 7.90-8.35 (4H, m), 8.65-

8.80 (1H, m)

Mass : 448 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ として

計算値 : C 67.25, H 5.87, N 12.55

実測値 : C 67.23, H 5.82, N 12.52

実施例12

4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンカルボン酸エチル(1.0g)および2-ジメチルアミノエチルアミン(0.75g)の混合物を攪拌しながら90°Cで30分間加熱する。室温まで冷却した後、生成した沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルから再結晶して、3-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(1.04g)を得る。

融点 : 157-158°C

IR (スズール) : 1658, 1590, 1535 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.28 (6H, s), 2.53 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, td, J=6Hz, 6Hz), 7.35-7.75 (5H, m), 7.81 (1H, s), 7.95-8.40 (4H, m), 8.45 (1H, t, J=6Hz)

Mass : 391 (M^+)

IR (スズール) : 1635, 1545, 1353 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.33 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=5.5Hz), 2.46 (2H, t, J=5.5Hz), 3.50 (2H, t, J=5.5Hz), 3.80 (2H, t, J=5.5Hz), 7.4-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J=9Hz, 9Hz), 7.87 (1H, ddd, J=9Hz, 2Hz, 2Hz), 7.91 (1H, s), 8.0-8.2 (2H, m), 8.31 (1H, ddd, J=9Hz, 2Hz, 2Hz), 8.35 (1H, dd, J=2Hz, 2Hz)

Mass : 403 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ として

計算値 : C 65.50, H 5.25, N 17.36

実測値 : C 65.76, H 5.15, N 17.06

実施例14

4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンカルボン酸エチル(1g)の塩化メチレン(10ml)溶液にアンモニアのメタノール溶液(60ml)(14gのアンモニアを120mlのメタノールに溶解させて製造した溶液)を加え、室温で24時間攪拌する。溶媒を留去して残渣をメタ

実施例13

実施例12と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 3-(2-モルホリノエチルカルバモイル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン

融点 : 134-135°C

IR (スズール) : 3280, 1640, 1535 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.35-2.65 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6Hz), 3.53 (2H, td, J=6Hz, 6Hz), 3.6-3.85 (4H, m), 7.4-7.75 (5H, m), 7.81 (1H, s), 8.0-8.4 (4H, m), 8.43 (1H, t, J=6Hz)

Mass : 433 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ として

計算値 : C 63.73, H 5.35, N 16.16

実測値 : C 63.54, H 5.21, N 16.08

(2) 3-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン

融点 : 180-181°C

ノールから再結晶させて、4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンカルボキサミド(0.78g)を得る。

融点 : 115-117°C(分解)

IR (スズール) : 3160, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.5-8.5 (9H, m), 7.85 (1H, s)

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 : C 63.74, H 3.78, N 17.49

実測値 : C 63.58, H 3.73, N 17.40

実施例15

2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸(5g)、トリエチルアミン(1.5g)およびジフェニルホスホリルアジド(4.1g)のベンゼン(50ml)中混合物を2時間還流する。反応混合物に2-ジメチルアミノエチルアミン(1.6g)を加え更に2時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し酢酸エチル(100ml)および水(100ml)の混合物に注ぐ。10%塩酸でpH2.0に調整し、分取した水層を

塩化メチレン(100ml)で洗浄した後10%水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。生成した沈殿物を濾取し水洗し、減圧乾燥させて3-[3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレイド]-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン(1.87g)を得る。

融点: 159-161°C

IR (スズ-ル): 3300, 1628, 1535 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.10 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=6Hz), 2.58 (3H, s), 3.13 (2H, td, J=6Hz, 5Hz), 5.60 (1H, t; J=5Hz), 7.2-8.4 (11H, m)

Mass: 419 (M^+), 331

実施例16

水素化アルミニウムリチウム(0.32g)を乾燥テトラヒドロフラン(4ml)およびジエチルエーテル(8ml)に懸濁させ、そこに2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(1g)の乾燥テトラヒドロフラン(4ml)溶液を-20~-10°Cで滴下す

る。氷水を注意して注いで過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した後、酢酸エチル(25ml)を加え有機層を分取して10%硫酸(15ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して目的物を含む画分を合せ、濃縮する。残渣をジエチルエーテルで結晶化させて、3-ヒドロキシメチル-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン(0.27g)を得る。

融点: 209-214°C

IR (スズ-ル): 3200, 1720, 1590, 1520,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 +DMSO- d_6 , δ): 2.81 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=5Hz), 4.84 (1H, t, J=5Hz), 7.2-8.5 (10H, m)

実施例17

4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンカルボン酸エチル(1g)のエクノール(10ml)およびテトラヒドロフラン(10

実施例18

三臭化燐(0.93g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に3-ヒドロキシメチル-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン(1.65g)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液を5~10°Cで滴下し、同温で1.5時間攪拌する。反応混合物を氷水(20ml)に注ぎ、飽和炭酸カリウム水溶液でpH9.5に調整して酢酸エチル(40ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、精製して、3-ブロモメチル-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン(0.49g)を得る。

融点: 155-157°C

IR (スズ-ル): 1580, 1570, 1520, 1345 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.82 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.2-8.5 (10H, m)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値: C 56.44, H 4.26, N 13.68

実測値: C 56.46, H 4.11, N 13.80

実施例19

3-ヒドロキシメチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(0.86g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、三臭化燐(0.18ml)のテトラヒドロフラン(10ml)およびベンゼン(5ml)の混合溶媒中溶液を氷冷下で滴下し、同温で4時間攪拌する。反応混合物を氷水(50ml)に注ぎ、飽和炭酸カリウム水溶液でpH 9.0に調整し酢酸エチル(50ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲル(50g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびアセトン(5:1 v/v)の混合溶媒で溶出して精製する。得られた残渣をジエチルエーテルから再結晶させて3-ブロモメチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(0.73g)を得る。

融点 139-140°C (分解)

IR (ヌジューム): 1520, 1355 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 4.77 (2H, s), 7.77 (1H, s).

IR (ヌジューム): 1580, 1520, 1350 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 2.1-3.65 (8H, m), 2.84

(3H, s), 2.99 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.5-8.0 (8H, m), 8.3-8.53 (2H, m).

Mass: 402 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C 57.37, H 6.22, N 11.15, Cl 14.11

実測値: C 57.20, H 6.20, N 11.05, Cl 14.49

実施例21

3-ブロモメチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(0.6g)、1-メチルピペラジン(0.36g)およびイソプロピルアルコール(6ml)の混合物を30分間還流する。溶媒を留去し残渣を塩化メチレン(50ml)に溶解させる。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲル(50g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール(20:1 v/v)の混合溶媒で溶出して精製する。得られた残渣をエタノールから再結晶させて3-(4-メ

7.4-8.6 (9H, m)

Mass: 368, 370 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ として

計算値: C 55.16, H 3.27, N 11.35

実測値: C 54.87, H 2.90, N 11.17

実施例20

3-ブロモメチル-2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(0.45g)、1-メチルピペラジン(0.26g)およびイソプロピルアルコール(4.5ml)の混合物を1時間還流する。反応混合物を氷水(50ml)に注ぎ、クロロホルム(60ml)で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去する。得られた残渣および塩酸(0.3ml)をエタノール(3ml)に溶解させ生成した結晶を濾取、減圧乾燥させて2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン二塩酸塩(0.55g)を得る。

融点: 250°C (分解)

メチルピペラジン-1-イルメチル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニルピリダジン(0.32g)を得る。

融点: 157-159°C

IR (ヌジューム): 1520, 1355 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.27 (3H, s), 2.2-2.8 (8H, m), 3.76 (2H, s), 7.4-8.5 (8H, m), 7.80 (1H, s), 8.8-9.0 (1H, m)

Mass: 389 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ として

計算値: C 67.85, H 5.95, N 17.98

実測値: C 67.98, H 5.67, N 17.92

実施例22

2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル(5g)、N-ブロモスクシンイミド(5.9g)、過酸化ベンゾイル(0.1g)および四塩化炭素(200ml)の混合物を5時間還流する。反応混合物を氷水(100ml)に注ぎ、有機層を分取して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗

浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n -ヘキサンおよびクロロホルム (1 : 2 v/v) の混合溶媒で溶出し精製して 2-ブロモメチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸エチル (2 g) を得る。

融点 : 125-128°C

IR (スズ-ル) : 1710, 1590, 1570, 1520,

1350 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.16

(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 7.4-8.6

(10H, m)

実施例 23

2-ブロモメチル-4-(3-ニトロフェニル)-6-フェニル-3-ビリジンカルボン酸エチル (1.5 g)、2-ジメチルアミノエチルアミン (0.6 g) およびイソプロピルアルコール (15 ml) の混合物を 1 時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水 (20 ml) およびクロロホルム

(40 ml) の混合物に溶解させる。分取した有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムおよびメタノール (50 : 1 v/v) の混合溶媒で溶出して精製する。得られた結晶性残渣をエタノールから再結晶させて、6-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(3-ニトロフェニル)-5-オキソ-2-フェニル-5,7-ジヒドロ-(6H)-ピロロ[3,4-b]ビリジン (0.49 g) を得る。

融点 : 179-181°C

IR (スズ-ル) : 1675, 1585, 1565, 1525,

1345 cm^{-1}

NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.29 (6H, s), 2.6

(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.73 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.64

(2H, s), 7.3-7.78 (5H, m), 7.9-8.35

(4H, m), 8.4-8.58 (1H, m)

M_{ass} : 402 (H^+)

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 1/4 H_2O として

計算値 : C 67.88, H 5.57, N 13.77

実測値 : C 67.82, H 5.41, N 13.77

特許出願人 : 藤沢薬品工業株式会社

代理人 : 弁理士 青木 高

